

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 14 AUG 2000

WIPO PCT

10/048157

Bescheinigung

EP00/06317

Die Merck Patent GmbH in Darmstadt/Deutschland hat eine Patentanmeldung
unter der Bezeichnung

"Nitrierung in einem statischen Mikromischer"

am 29. Juli 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole
C 07 B, C 07 C und B 01 J der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 19. April 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 35 692.0

Dzierzon

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt

Nitrierung in einem statischen Mikromischer

Nitrierung in einem statischen Mikromischer

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Nitrierung organischer Verbindungen, vorzugsweise von Aromaten und Heteroaromaten, mit literaturbekannten sowie neuen Typen von Nitrierungsreagenzien.

Die Nitrierung von organischen Substraten ist in der chemischen Industrie ein sehr wichtiges und häufig durchgeführtes Verfahren. Zahlreiche Veröffentlichungen befassen sich mit diesem Thema.

Bei der Durchführung von Nitrierungen im technischen Maßstab bestehen besondere Sicherheitsprobleme, da einerseits mit zum Teil hochgiftigen chemischen Substanzen gearbeitet werden muß, welche für sich allein betrachtet bereits ein erhebliches Risiko für eine Umweltgefährdung darstellen. Andererseits verlaufen Nitrierungen im allgemeinen stark exotherm, so daß eine erhöhte Explosionsgefahr bei der Durchführung dieser Reaktionen besteht.

Es hat bisher nicht an Versuchen gefehlt, diese Sicherheitsprobleme zu reduzieren. Sobald jedoch große Mengen nitrierter Produkte hergestellt werden sollen und ein Scale up durchgeführt werden soll, treten die oben genannten Sicherheitsprobleme in den Vordergrund.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein einfach durchzuführendes, neues Verfahren und eine Vorrichtung zur Verfügung zu stellen, wodurch Nitrierungen von organischen Verbindungen, insbesondere von aromatischen und heteroaromatischen Verbindungen, in einfacher reproduzierbarer Weise mit erhöhter Sicherheit, mit vermindertem Restrisiko für eine Umweltgefährdung durchgeführt werden können. Aufgabe der Erfindung war es auch, entsprechend nitrierte Produkte in erhöhten Ausbeuten und verbesserten Reinheiten zur Verfügung zu stellen.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt durch ein Verfahren zur Nitrierung von aromatischen oder heteroaromatischen Verbindungen, wobei man die aromatische oder heteroaromatische Verbindung in flüssiger Form oder in Lösung mit einem flüssigen oder gelösten Nitrierungsreagenz, ausgewählt aus der Gruppe verdünnte Salpetersäure, 100%-ige Salpetersäure, Kaliumnitrat in 100%-iger Schwefelsäure, Gemische aus Salpetersäure und Schwefelsäure

5 („Nitriersäure“), Salpetersäureester, Gemische von Salpetersäure mit anorganischen und organischen Anhydriden und Distickstoffpentoxid, in einem Mikroreaktor während einer ausreichenden Verweilzeit intensiv vermischt und reagieren läßt und aus dem entstandenen Reaktionsgemisch das erwünschte Nitrierungsprodukt isoliert.

Vorzugsweise handelt es sich bei dem zur Durchführung des Verfahrens verwendeten Mikroreaktor um einen temperierbaren Durchflußreaktor.

10 Weiterhin erfolgt die Lösung des Aufgabe durch ein kontinuierlich durchführbares Verfahren.

Eine besondere Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß

- 15 a) die aromatische oder heteroaromatische Verbindung vorab derivatisiert wird
b) das erhaltene Derivat in einem Lösungsmittel gelöst wird,
c) mit einem Nitrierungsreagenz in einem Mikromischer nitriert wird und
d) das nitrierte Produkt aus der erhaltenen Lösung isoliert wird.

20 Vorzugsweise wird das nitrierte Produkt durch Extraktion mit einem Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt, da dieses eine einfache Aufarbeitungsform darstellt.

25 Erfindungsgemäß wird das Reaktionsgemisch derart in den Mikroreaktor gepumpt, daß es diesen mit einer Durchflußgeschwindigkeit von mindestens 5 µl/min durchströmt und die Reaktion bei einer Temperatur in einem Bereich von -10 bis 80 ° erfolgt. Gleichzeitig wird der Reaktionsverlauf gegebenenfalls gaschromatographisch verfolgt. Dieses kann gegebenenfalls kontinuierlich erfolgen.

30 Gegebenenfalls wird das erfindungsgemäße Verfahren durchgeführt, nachdem die aromatische oder heteroaromatische Verbindung in einem ersten Reaktionsschritt zu einem Carbamat umgesetzt worden ist.

35 Insbesondere werden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe Toluol, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, N-

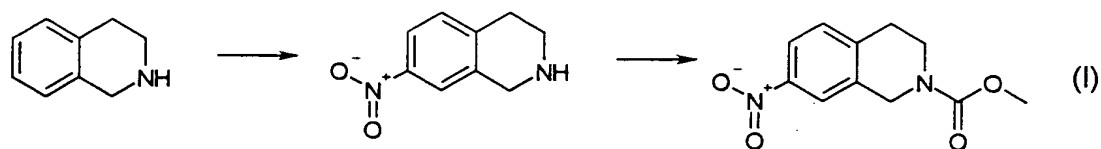
Methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und der Benzofuranderivate nitriert.

Aus verschiedenen Veröffentlichungen und Patentanmeldungen sind miniaturisierte Durchflußreaktoren für organische Reaktionen bekannt. Bevorzugt werden solche Reaktoren aus dünnen, miteinander verbundenen Siliziumstrukturen hergestellt. Solche miniaturisierten Reaktoren weisen sehr dünne Kanäle auf, welche an sich sehr leicht zum Verstopfen durch in der Reaktionslösung enthaltene oder gebildete Partikel neigen.

Die Voraussetzungen für die Durchführbarkeit einer Reaktion in solchen miniaturisierten Durchflußreaktoren bestehen daher darin, daß sie in homogener flüssiger Phase erfolgen kann und Ausfällungen oder die Bildung von Partikeln während der Reaktion vermieden werden können.

Zur Lösung der vorliegenden Aufgabe wurden zahlreiche Versuche zur Nitrierung von organischen Verbindungen durchgeführt, insbesondere von aromatischen und heteroaromatischen Verbindungen.

Als Zwischenprodukt für die Synthese von chemischen Verbindungen, welche als Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden, wird beispielsweise 8-Nitro-N-methoxycarbonyl-tetrahydroisochinolin benötigt. Diese Verbindung kann nach Methoden hergestellt werden, welche aus der Literatur bekannt sind; und zwar durch Nitrierung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin mit Kaliumnitrat in konzentrierter Schwefelsäure und nachfolgender Acylierung gemäß der im folgenden gegebenen allgemeinen Reaktionsgleichung:



Es wurde im Rahmen des oben angesprochenen Versuchsprogramms versucht, diese Reaktion unter Zuhilfenahme eines Mikroreaktors durchzuführen. Aufgrund der Viskosität von 100%-iger Schwefelsäure baute sich jedoch im Mikromixer und in den dünnen Teflonschläuchen ein erheblicher Druck auf. Es wurde gefunden, daß unter Zuhilfenahme einer Einspritzpumpe, wel-

che mit sehr geringer Pumpleistung arbeitet, dieses Problem überwunden werden kann.

5 Anschließende Versuche zeigten sehr effiziente Nitrierungsergebnisse. Nach erfolgter Reaktion wurde ein flüssiges Reaktionsgemisch erhalten, das vor der Abtrennung der gewünschten Produkte neutralisiert werden mußte.

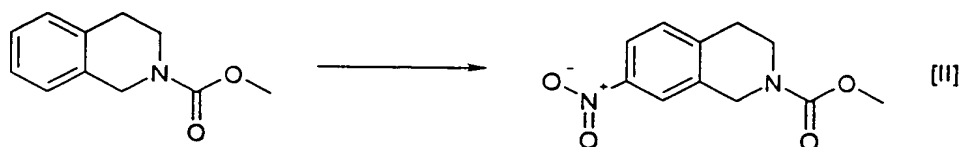
10 Da das Ziel jedoch war, ein einfach und umweltfreundlich durchzuführendes Verfahren zur Verfügung zu stellen, wurde nach anderen Alternativen gesucht.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß durch eine veränderte Reihenfolge der Synthese dieses Problem umgangen werden kann.

15 In einem ersten Schritt wird 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin zu dem entsprechenden Carbamat umgesetzt. Das Carbamat wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Dichloromethan, gelöst und bei Umgebungstemperatur mit 65%-iger Salpetersäure nitriert.

20 Optimierungsversuche zeigten, daß diese Nitrierung bei einer Fließgeschwindigkeit von 5 µl/min im Mikroreaktor mit einem guten Ergebnis, bezogen auf das Verhältnis der eingesetzten Ausgangsverbindungen zu erhaltenem Produkt, durchgeführt werden kann. Vorteilhafterweise kann das so erhaltene Nitrierungsprodukt aus der sauren Reaktionslösung direkt durch Extraktion isoliert werden.

25



30

Das so gefundene Verfahren zur Durchführung der gewünschten Reaktion im durchströmten Mikroreaktor ist einer Reaktion im üblicherweise verwendeten gerührten Reaktor überlegen.

35

Ein ganz besonderer Vorteil ist, daß die Reaktion, sobald die Durchführungsparameter, wie Temperatur und Durchflußrate eingestellt sind und sich das

System im Gleichgewicht befindet, die Reaktion so lange kontinuierlich durchgeführt werden kann, wie ein Bedarf an dem gewünschten Reaktionsprodukt besteht. Zudem kann das Produkt mit stabilen Ausbeuten in einer immer gleichen Qualität erhalten werden. Entsprechend eindrucksvolle Ergebnisse wurden beispielsweise bei der Nitrierung von N-Methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin in einer kontinuierlichen Reaktion erzielt, wobei letztere für die Dauer von sechs Tagen im Gleichgewicht gehalten wurde.

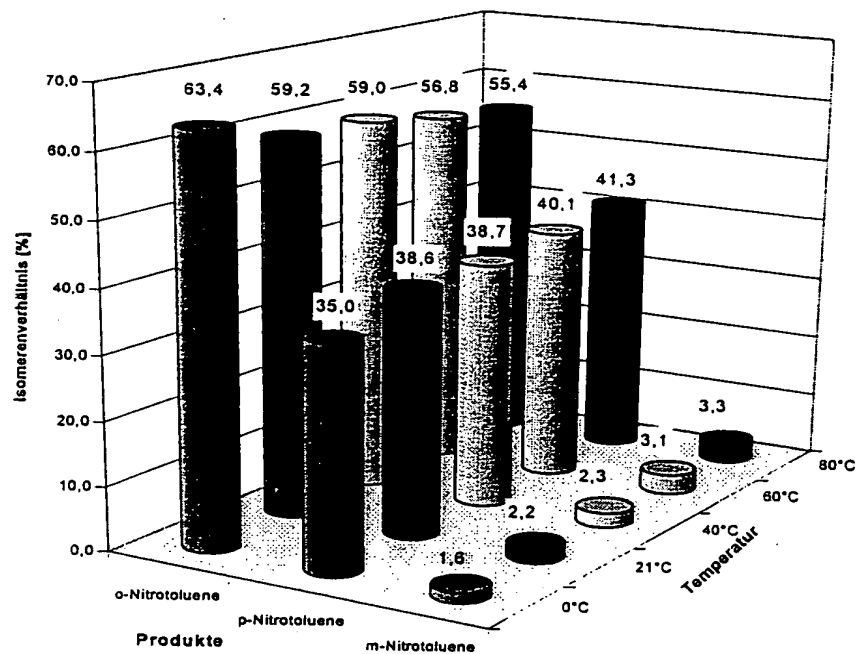
Es wurden auch die Einsatzmöglichkeiten des Mikroreaktors für weitere aromatische und heteroaromatische Verbindungen untersucht. Beispielhaft sei hier die Nitrierung von Toluol näher dargestellt.

In einer ersten Versuchsreihe wurde Toluol mit einer äquivalenten Menge Dichlormethan vermischt und bei verschiedenen Temperaturen mit 65%iger Salpetersäure bei verschiedenen Temperaturen nitriert. Das Verhältnis der nitrierten Isomere zu nicht umgesetztem Toluol ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Die Daten beruhen auf Umsetzungen bei 10, 20 und 30 °C. Das Isomerenverhältnis wurde anhand von HPLC-Analysen ermittelt. Jedoch waren die HPLC-Signale nicht so sauber voneinander getrennt, daß die gebildete Menge des meta-Isomeren exakt hätte bestimmt werden können. Aus den erhaltenen Ergebnissen kann aber geschlossen werden, daß die erhaltenen Ergebnisse denen der Literatur entsprechen.

Temperatur [° C]	ortho-Nitrotoluol	para-Nitrotoluol	Toluol
0	41%	22%	37%
20	59%	40%	-
30	59%	41%	-
Literature ²	59%	37%	

Vergleichsweise wurde Toluol unverdünnt mit 100%iger Salpetersäure bei verschiedenen Temperaturen nitriert. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Graphik dargestellt. Es kann daraus entnommen werden, daß mit steigender Temperatur der Anteil des ortho-Produkts sinkt, während die Bildung des para-substituierten Toluols und der in geringen Mengen gebildeten meta-Form zunimmt.

Einfluß der Temperatur auf die Nitrierung von Toluol (100% HNO₃ 10 µl/min)



Unter der Voraussetzung, daß während der Passage durch die Mikrosysteme alle Substanzen in der gelösten flüssigen Phase bleiben und nicht ausfallen, können alle Nitrierungen mit den folgenden in der Literatur beschriebenen Nitrierungsreagenzien durchgeführt werden:

- Verdünnter Salpetersäure
- 100%-iger Salpetersäure
- Kaliumnitrat in 100%-iger Schwefelsäure
- Gemische aus Salpetersäure und Schwefelsäure („Nitriersäure“)
- Salpetersäureestern, allgemein

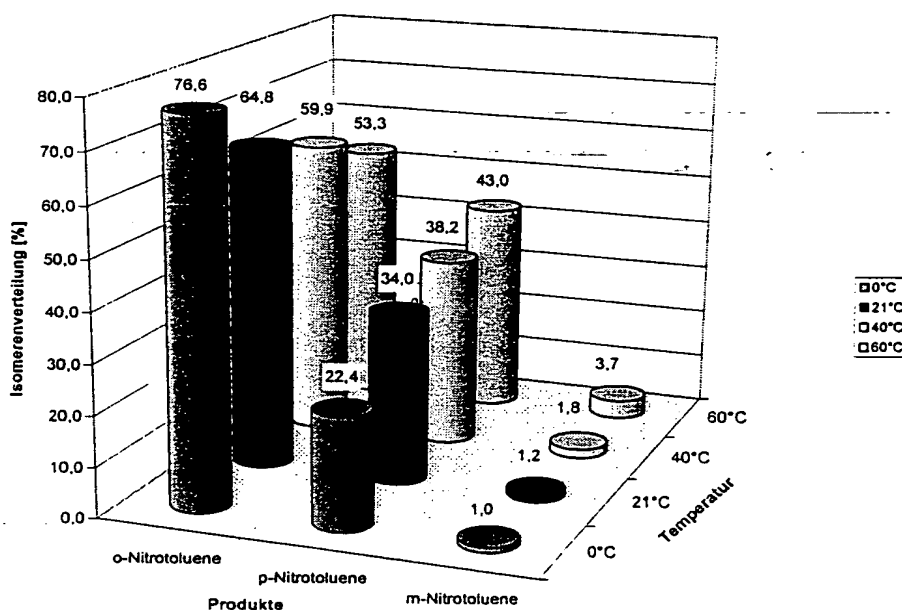
- Gemische von Salpetersäure mit anorganischen und organischen Anhydriden
- Distickstoffpentoxid

5

Die beschriebenen Nitrierungen verlaufen im statischen Mikromischer mit guten bis sehr guten Ausbeuten. Die Selektivität kann durch Variation verschiedener Parameter, wie beispielsweise Konzentration, Temperatur oder Verweilzeit, beeinflusst werden.

10

Einfluß der Temperatur auf die Nitrierung von Toluol (Acetylnitrat, 20 µl/min)



20

25

30

Der Vorteil der Nitrierung in Mikrofluidsystemen liegt im besseren Massen- und Wärmetransport, verbesserter Kontrolle der Reaktionszeit und der erhöhten Sicherheit. Hierfür verantwortlich sind die im System befindlichen sehr geringen Reagenzmengen.

35

Dieser Punkt ist besonders bei den i. a. stark exothermen Nitrierungen wichtig, wenn z. B. das sehr selektiv reagierende Gemisch bestehend aus

100%iger Salpetersäure und Essigsäureanhydrid - die reaktive Spezies ist das bei ca. 60°C explosionsartig zerfallende Acetylnitrat - eingesetzt wird.

5 Eine Änderung der Verweilzeit durch Variation der Pumpleistung zeigte in diesem Fall keinen bzw. nur einen geringfügigen Einfluß auf die Selektivität. Es ist auch anzunehmen, daß die Aktivität der Nitrierungsreagenzien und die Temperatur kaum das quantitative Ergebnis der Reaktion bei einer festgelegten Verweilzeit beeinflussen.

10 Dieser Effekt ist wesentlich stärker ausgeprägt, wenn eine Mischung aus Toluol und Essigsäure mit 100 %-iger Salpetersäure behandelt wird. In diesem Fall ist das reagierende Reagenz Acetylnitrat, das in Abhängigkeit von der zu nitrierenden Spezies teilweise als wesentlich reaktionsfähigeres aber auch selektiveres Nitrierungsreagenz als Salpetersäure allein angesehen wird.

15 Eine Mischung bestehend aus Salpetersäure und Essigsäureanhydrid oder vorab destilliertes Acetylnitrat sind ein kräftiges aber auch gefährliches Reagenz, da es sich oberhalb von 60 °C zersetzt.

20 Durch dieses Reagenz werden selbst Heterocyclen nitriert, welche sich sonst nur schwer nitrieren lassen. Aus verständlichen Gründen findet diese Methode normalerweise jedoch nur begrenzten Einsatz.

25 Anders als in üblicherweise verwendeten technischen Anlagen zur Durchführung von chemischen Reaktion läßt sich nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in den erfindungsgemäßen Mikromischersystemen einerseits die Temperatur des Reaktionsgemischs in jedem Volumenelement konstant halten. Außerdem befinden sich zu jedem Zeitpunkt in der Vorrichtung nur sehr geringe Eduktmengen. Dieses bedeutet, daß im vorliegenden Mikromischersystem ohne weiteres die beschriebenen Nitrierungsreaktionen durchgeführt werden können, welche bisher nur unter besonderen und teuren Sicherheitsvorkehrungen erfolgen konnten.

35 In einfacher Weise lassen sich beispielsweise nach dem erfindungsgemäßen Verfahren Nitrierungen von Toluol, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, N-Methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und von Benzofurandreivaten durchführen.

Weiterhin kommen als Aromaten alle mono- und polycyclischen, homo- oder heteroaromatischen Verbindungen, sowie Verbindungen, die ein mono- oder polycyclisches, homo- oder heteroaromatisches Grundsystem oder eine Teilstruktur, beispielsweise in Form von Substituenten aufweisen.

5

Insbesondere kommen als geeignete Aromaten in Betracht:

Benzol und dessen Derivate,

Naphthalin und dessen Derivate,

Azulen und dessen Derivate,

10

Anthracen und dessen Derivate,

Phenanthren und dessen Derivate,

Pyren und dessen Derivate,

Fluoren und dessen Derivate,

15

Chinone, wie beispielsweise ortho und para-Benzochinon und deren Derivate, alle dem Fachmann bekannten Naphtochinone und deren Derivate, Fluorenone, Anthrone, Phenanthrone, alle bekannten Anthrachinone und deren Derivate.

Als Heteroaromaten können eingesetzt werden:

20

sauerstoffhaltige, heteroaromatische Systeme (Furane), wie beispielsweise

benzanellierte Furane und deren Derivate,

Dibenzofurane und deren Derivate

Dibenzodioxane und deren Derivate,

25

Pyriliumkationen und deren Derivate,

Benzopyranone und deren Derivate

stickstoffhaltige heteroaromatische Systeme und deren Derivate, wie beispielsweise

30

Pyrrole, Pyrazole, Imidazole, Triazole, Tetrazole, Pyridine, Pyrazine, Pyrimidine, Pyridiniumsalze, Triazine, Tetrazine, Pyridin-N-oxid und deren Derivate benzanellierte Pyrrole (Indole, Carbazole, Benzimidazole, Benzotriazole) und deren Derivate

35

Phenazin und deren Derivate

Chinoline und Isochinoline,

Cinnoline, Chinazoline, Chinoxaline,
Phenanthroline und deren Derivate
Bipyridyle und höhere Homologe
Acridine, Acridone und deren Derivate
5 Pyren und dessen Derivate

als schwefelhaltige heteroaromatische Systeme und deren Derivate kommen
beispielsweise in Frage

10 Thiophene und deren Derivate
benzanellierte Thiophene (Benzothiophene, Dibenzothiophene) und deren
Derivate

Weiterhin sind Acenaphthylen, Thiazole, Isothiazole, Biphenylene, Purine,
15 Benzothiadiazole, Oxazole und Isooxazole in dem erfindungsgemäßen Ver-
fahren einsetzbar.

Als Lösungsmittel für diese Nitrierungen kommen in Frage:

- 20 - verdünnte und konzentrierte Säuren, wie beispielsweise Schwefelsäure,
Salpetersäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure
- Säureanhydride, wie beispielsweise Essigsäureanhydrid, Trifluoressigsäu-
reanhydrid
- 25 - Gemische aus Säuren und Salzen wie z. B. Konzentrierte Schwefelsäure
und KNO_3 und auch jede andere Kombination
- Halogenkohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Chloroform, Tetrachlorkoh-
lenstoff, Dichlormethan, Tetrachlorethan
- 30 - Ester, wie beispielsweise Essigsäureethylester
- Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether, tert.-Butyl-
methylether
- Gemische der genannten Lösungsmittel jeglicher Art

35

- ionische Lösungsmittel, wie beispielsweise 1-Ethyl-3-methylimidazolium-tetrachloroaluminat, n-Butylpyridinium-tetrachloroaluminat oder 1-Ethyl-3-methylimidazolium-tetrafluoroborat.

5 Als Lösungsmittel für die Aufarbeitung/Extraktion kommen alle organischen Lösungsmittel in Frage, insbesondere:

- Ether, wie beispielsweise Diethylether, tert.-Butyl-methylether, Tetrahydrofuran etc.

10 - Halogenkohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichlormethan, Tetrachlormethan, Tetrachlorethen

- Alkohole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, 1- und 2-Propanol

15 - Nitrile, wie beispielsweise Acetonitril

- Ketone, wie beispielsweise Aceton

- Ester, wie beispielsweise Essigsäureethylester

20 Zur Durchführung der beschriebenen Nitrierungen sind Mikromischer geeignet, wie sie beispielsweise in WO 96/30113 A1 beschrieben sind. Geeignet sind aber auch einfacher ausgestaltete statische Mikromischer, worin eine ausreichend intensive Durchmischung der eingesetzten Flüssigkeiten in einfachen sich kreuzenden Kanälen erfolgt und eine ausreichende Verweilzeit des Reaktionsgemischs für die Reaktion im Reaktor gewährleistet ist.

25 Grundvoraussetzungen für die Einsetzbarkeit von Mikroreaktoren in dem erfindungsgemäßen Nitrierungsverfahren sind weiterhin:

- die Möglichkeit einer gleichmäßigen Temperierung in jedem Volumenelement des Reaktors,

30 - dichte und sichere Anschlußmöglichkeiten für Zu- und Ableitungen von Flüssigkeiten gegebenenfalls aber auch für weiteres Equipment zur Reaktionskontrolle oder für Analysezwecke,

- dichte Verbindung der den Mikroreaktor bildenden Einzelteile bzw. Strukturen sowohl innen als auch nach außen, so daß die Flüssigkeit-führenden Kanäle voneinander getrennt sind und keine Flüssigkeit nach außen austreten

35

kann,
- leichte Handhabbarkeit bei Störungen.

5 Zum besseren Verständnis und zur Verdeutlichung der vorliegenden
Erfindung werden im folgenden Beispiele gegeben, die im Rahmen des
Schutzbereichs der vorliegenden Erfindung liegen, nicht jedoch geeig-
net sind, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken. Als im
Rahmen der vorliegenden Erfindung liegend sind, wie oben schon ge-
10 sagt, auch solche Nitrierungen zu verstehen, die mit dem Fachmann
ebenfalls bekannten statischen miniaturisierten Durchflußreaktoren
durchgeführt werden, wobei jedoch die verwendeten Durchflußreakto-
ren zur Herstellung von größeren Produktmengen in der gleichen
Zeiteinheit größere Durchflußmengen erlauben können und weiterhin in
15 jedem Volumenelement des Reaktors sowohl eine gleichmäßige Tem-
perierung als auch homogene Vermischung gewährleisten.

Beispiele

Beispiel 1

20 1g 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin wurden vorsichtig in 5 ml konzentrier-
ter Schwefelsäure gelöst. Die Salpetersäure wurde hergestellt durch
Lösen von 1g Kaliumnitrat in 5 ml konzentrierter Schwefelsäure. Zwei 2-
ml-Einweg-Kunststoffspritzen wurden mit den beiden Lösungen gefüllt
25 und an einer "Havard Apparatus pump 22" befestigt. Die Einwegspritzen
selbst wurden mit einem statischen Siliziummischer verbunden, der
wiederum mit einem dünnen, 80 cm langen Teflonschlauch mit einem
Durchmesser von 0,25 mm verbunden war. Die Reaktion wurde bei
Umgebungstemperatur mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 5 µl/min
30 durchgeführt. Das entstandene Reaktionsgemisch wurde in einem Ge-
fäß gefüllt mit Eistückchen gesammelt und mit 2N NaOH neutralisiert
bevor das gebildete Produkt mit Dichlormethan extrahiert wurde.

35 1g 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin, gelöst in 5 ml Dichloromethan, wurde
vorher beschrieben bei Umgebungstemperatur mit 65%iger Salpeter-
säure und einer Durchflußgeschwindigkeit von 5 µl/min nitriert. Die Auf-
arbeitung der organischen Phase erfolgte ohne vorherige Neutralisation.

Die gleichen Bedingungen wurden eingestellt für einen kontinuierlichen Versuch, der kontinuierlich über sechs Tage durchgeführt wurde. In diesem Fall wurden zwei Spritzen mit einem jeweiligen Fassungsvermögen von 50 ml verwendet.

5

Beispiel 2

10

Eine Einwegplastikspritze mit einem Volumen von 2 ml gefüllt mit einer 1:1-Mischung bestehend aus Toluol und Dichlormethan. Eine zweite Spritze wurde gefüllt mit 65%-iger Salpetersäure. Diese beiden Spritzen wurden angeschlossen und eine Durchflußgeschwindigkeit von 5 µl/min eingestellt. Unter diesen Bedingungen wurde die Reaktion bei 0, 20 und 30 °C durchgeführt.

15

Der Reaktionsverlauf wurde mit einem Merck Hitachi HPLC-instrument (L 6200 pump, variable wavelength UV-detector and D 2500 chromat integrator) verfolgt und aufgezeichnet. Als Trennsäule wurde eine Merck Lichrocart® RP Select B 250/4 verwendet.

Lösungsmittel:

20

Gemisch aus 70% Acetonitril, 30 % Wasser, vermischt mit 1% Trifluoressigsäure

Durchflußgeschwindigkeit: 0,6 ml/min

Detektorwellenlänge: 215 nm.

25

Die Nitrierungen von Toluol wurden mit Hilfe eines Hewlett-Packard 6890 series GC-System mit einem Massenselektionsdetektor HP 5973 verfolgt.

30

Zur Durchführung der Versuche mit 100 %iger Salpetersäure wurde eine Spritze mit Salpetersäure gefüllt und die andere mit reinem Toluol. Die Nitrierungen wurden bei 0, 21, 40, 60 and 80 °C durchgeführt.

35

Zur Durchführung der Versuche mit Acetylnitrat wurde eine Spritze mit einer 1:1 Mischung bestehend aus Toluol und Essigsäureanhydrid und eine andere mit 100%iger Salpetersäure gefüllt. Der Inhalt beider Spritzen wurde gleichzeitig zur intensiven Durchmischung und Nitrierung in zwei verschiedene Eingangskanäle eines Mikromischers gepumpt. Die

Nitrierungen wurden bei -10, 0, 21, 40 and 60 °C durchgeführt, wobei der Reaktionsverlauf wie oben beschrieben verfolgt wurde.

5

10

15

20

25

30

35

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Nitrierung von aromatischen oder heteroaromatischen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß
- 5 die aromatische oder heteroaromatische Verbindung in flüssiger Form oder in Lösung mit einem flüssigen oder gelösten Nitrierungsreagenz, ausgewählt aus der Gruppe
- 10 verdünnte Salpetersäure, 100%-ige Salpetersäure, Kaliumnitrat in 100%-iger Schwefelsäure, Gemische aus Salpetersäure und Schwefelsäure („Nitriersäure“), Salpetersäureester, Gemische von Salpetersäure mit anorganischen und organischen Anhydriden und Distickstoffpentoxid, in einem Mikroreaktor während einer ausreichenden Verweilzeit intensiv vermischt und reagieren läßt und aus dem entstandenen Reaktionsgemisch das erwünschte Nitrierungsprodukt isoliert.
- 15 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem verwendeten Mikroreaktor um einen temperierbaren Durchflußreaktor handelt.
- 20 3. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein kontinuierliches Verfahren handelt.
- 25 4. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) die aromatische oder heteroaromatische Verbindung vorab derivatisiert wird
- b) das erhaltene Derivat in einem Lösungsmittel gelöst wird,
- c) mit einem Nitrierungsreagenz in einem Mikromischer nitriert wird und
- d) das nitrierte Produkt aus der erhaltenen Lösung isoliert wird.
- 30 5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das nitrierte Produkt durch Extraktion mit einem Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt wird.
- 35 6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgemisch den Mikroreaktor mit einer ausreichenden Durchflußgeschwindigkeit von 1 µl/min bis 10 ml/min durchströmt und die Reaktion bei einer Temperatur in einem Bereich von -40

bis 150 °C durchgeführt wird, wobei der Reaktionsverlauf gaschromatographisch verfolgt wird.

- 5 7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgemisch den Mikroreaktor mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 5 µl/min bis 1 ml/min durchströmt und die Reaktion bei einer Temperatur in einem Bereich von -10 bis 80 °C durchgeführt wird, wobei der Reaktionsverlauf gegebenenfalls kontinuierlich gaschromatographisch verfolgt wird
- 10 8. Verfahren gemäß der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine aromatische oder heteroaromatische Verbindung in einem ersten Reaktionsschritt zu einem Carbamat umgesetzt wird.
- 15 9. Verfahren zur Nitrierung von aromatischen oder heteroaromatischen Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe Toluol-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-, N-Methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin- und der Benzofuranderivate gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8.
- 20
- 25
- 30
- 35

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Nitrierung organischer Verbindungen, vorzugsweise von Aromaten und Heteroaromaten, mit literaturbekannten sowie neuen Typen von Nitrierungsreagenzien.
